

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

⑩ DE 42 01 179 A 1

⑮ Int. Cl. 5:

A 61 K 9/16

A 61 K 9/26

A 61 K 9/48

A 61 K 35/74

A 61 K 37/48

A 61 K 49/00

// (A61K 9/16, 9/26,

9/48, 35/74, 37/48)

⑯ Anmelder:

Alfatec-Pharma GmbH, 6900 Heidelberg, DE

⑰ Vertreter:

Kuhnen, R., Dipl.-Ing.; Wacker, P., Dipl.-Ing.  
Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Fürniß, P., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Brandl, F., Dipl.-Phys., Pat.-Anwälte;  
Hübner, H., Dipl.-Ing., Rechtsanw.; Röß, W.,  
Dipl.-Ing.Univ.; Kaiser, J.,  
Dipl.-Chem.Univ.Dr.rer.nat.; Winter, K., Dipl.-Ing.;  
Roth, R., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 8050 Freising

⑯ Erfinder:

Wunderlich, Jens-Christian, 6900 Heidelberg, DE;  
Schick, Ursula, 6908 Wiesloch, DE; Freidenreich,  
Jürgen, Dr., 6905 Schriesheim, DE; Werry, Jürgen,  
Dr., 6700 Ludwigshafen, DE

⑯ Wirkstoff(e) enthaltendes Granulat oder Pellet mit einem Gerüst aus hydrophilen Makromolekülen und Vorfahren zu seiner Herstellung

⑯ Ein wirkstoffhaltiges Granulat oder Pellet besteht aus der Dispersion eines oder mehrerer Wirkstoffe(s) in einer Matrix, die vorwiegend aus hydrophilen Makromolekülen, wie Kollagen, Gelatine oder deren Abkömmlingen besteht. Zur Herstellung der Pellets erzeugt man eine tropffähige Masse, die hydrophile Makromoleküle und ein Lösungsmittel enthält, dispergiert den oder die Wirkstoff(e) darin, tropft die Dispersion in eine tiefkalte inerte Flüssigkeit, z. B. flüssigen Stickstoff und formt so die Pellets, die anschließend gegebenenfalls getrocknet werden. Als Wirkstoffe können insbesondere Arzneistoffe, Diagnostika, Kosmetika, Enzyme, Bakterien und/oder Nährsubstanzen für Mikroorganismen verwendet werden. In der Verwendung als Arzneistoffe erfolgt im Gegensatz zu herkömmlichen Granulaten die Freisetzung des Wirkstoffs im Organismus direkt nach der Verflüssigung des Gels. Die neuen Pellets sind kugelförmig und von gleichmäßiger vorherbestimmbarer Größe.

DE 42 01 179 A 1

DE 42 01 179 A 1

## Beschr ibung

Die Erfindung betrifft exakt dosierbare Pellets, bestehend aus hydrophilen Makromolekülen, Wirkstoffen und gegebenenfalls pharmazeutisch akzeptablen Weichmachern, wobei der Wirkstoff in einer Matrix gelöst, suspendiert oder emulgiert vorliegt, und ein neues Verfahren zur Herstellung dieser Pellets, sowie weiterhin ihr Verwendung als Arzneimittel, Kosmetikum, Diagnostikum oder diätetisches Lebensmittel.

Granulate bzw. Pellets dienen in der pharmazeutischen Industrie hauptsächlich als Zwischenprodukte zur Tablettierung. Die Granulatbildung soll dabei zu einem frei fließenden, körnigen und staubfreien Produkt führen, das aufgrund seiner Gleichförmigkeit die technologische Verarbeitung und die Dosiergenauigkeit verbessert. Darüberhinaus besitzen Pellets als moderne multiple-unit-Arzneiform, beispielsweise abgefüllt in Hartgelatinekapseln, gegenüber single-unit-Arzneiformen, wie z. B. Tabletten oder Dragees, eine Reihe von Vorteilen:

- Sie verteilen sich gleichmäßig im Gastrointestinaltrakt.
- Aufgrund ihrer geringen Größe resultieren im Gegensatz zu monolithischen Arzneiformen kürzere Magenverweilzeiten, vor allem bei magensaftresistent überzogenen Arzneiformen.
- Sie lösen sich im Gastrointestinaltrakt als Einzelaggregate im Gegensatz zu einer komprimierten Tablette, die erst in ihre Granulatteilchen zerfallen muß, schnell auf. Dadurch kann der freigesetzte Wirkstoff schneller in die Biophase gelangen.
- Ihre Freisetzungskaracteristik ist modulierbar.
- Es können Pellets mit unterschiedlichen Wirkstofffreigabecharakteristika und/oder verschiedenen Wirkstoffen problemlos gemischt werden. Wechselwirkungen bzw. Inkompatibilitäten können durch getrennte Verarbeitung und anschließende Mischung vermieden werden.

Unter technologischen und biopharmazeutischen Aspekten sind folgende prinzipielle Anforderungen an Granulate bzw. Pellets zu stellen:

- Sie müssen in Form und Farbe gleichmäßig sein,
- eine enge Korngrößenverteilung besitzen, nur dadurch kann eine hohe Dosiergenauigkeit gewährleistet sein,
- eine gute Gleitfähigkeit besitzen und
- eine ausreichend mechanische Festigkeit aufweisen
- den Arzneistoff schnell oder kontrolliert freisetzen.

Jedoch liegt allen Verfahren des Standes der Technik die grundsätzliche Problematik der notwendigen Kompaktierung von pulvrig-kristallinen Wirk- und Hilfsstoffen zu verarbeitbaren Granulaten (Pellets) zugrunde.

Man unterscheidet dabei zwischen auf- und abbauenden Verfahren. Allen Verfahren gemeinsam ist, daß man bislang nur über mehrere und aufwendige Teilschritte zu Granulaten bzw. Pellets gelangt.

Bei den abbauenden Verfahren werden — vereinfacht dargestellt — zunächst die Arznei- und Hilfsstoffe zerkleinert, durch Sieben auf eine einheitliche Korngröße gebracht und dann gemischt. Danach erfolgt das trockene oder feuchte Granulieren, bei dem die Pulvermischung aggregiert und anschließend zu Granulatkör-

nern zerkleinert wird. Im nächsten Schritt wird, wenn nötig, getrocknet und wiederum gesiebt.

Bei den Aufbaugranulaten werden aus den pulverförmigen Arznei- und Hilfsstoffen unter kontinuierlicher Zugabe von Granulierflüssigkeit bei gleichzeitigem Trocknen Granulatkörper in einem kontrollierten Prozeß (z. B. Wirbelschichtverfahren) gebildet.

Durch anschließende, spezielle Ausrundungsverfahren (z. B. Marumerizer) gelangt man zu runden, kugelförmigen Granulatteilchen (Pellets). Nachteilig hierbei ist, daß bei der Ausrundung von bereits hergestellten, unförmigen Granulatteilchen Substanzmasse mit Arzneistoff verlorengeht und nicht direkt dem Granulierprozeß wieder zugeführt werden kann. Dies stellt sicher ein kosten- und entsorgungstechnisches Problem dar.

Spezielle Pelletiertechniken sind beispielsweise die aufbauende Trockenpelletierung durch Kompaktierung, die allerdings technisch noch nicht ausgereift ist, und die Wirbelschichtgranulierung, die sehr unbefriedigende Ergebnisse hinsichtlich Form und mechanischer Festigkeit der Pellets liefern.

Alle diese Herstellungsprozesse stellen technologisch aufwendige Mehrschrittverfahren dar. Sie sind gekennzeichnet durch eine Vielzahl von Prozeßparametern technologischer Art, wie z. B. Temperatur, Feuchtigkeitsgehalt, Homogenität der Mischungen usw.

Weiterhin ist bei allen Granulations- und Pelletierverfahren der Einsatz einer ganzen Reihe von Hilfsstoffen notwendig. So müssen beispielsweise Bindemittel oder Granulierflüssigkeiten eingesetzt werden, um das pulverförmige Gut in eine feste, kompakte und verarbeitungsfähige Form zu bringen. Genaueste Kenntnisse um das physikalisch-chemische Verhalten z. B. Lösungswärme, Löslichkeit oder Kristallbildungstendenz und grobe Erfahrung im Umgang mit diesen Stoffen ist notwendig, um das Zusammenwirken dieser Hilfsstoffe untereinander und mit dem Arzneistoff im Zusammenhang mit allen zu beachtenden Prozeßparametern beurteilen zu können.

Somit können die pharmazeutischen Anforderungen an ein Granulat (Pellets) oft nur durch empirische Versuche in Abhängigkeit des zur Verarbeitung kommenden Arzneistoffs und der daraus zu formulierenden Darreichungsform erfüllt werden.

Daher wird verständlich, daß die Einhaltung konstanter Herstellungsbedingungen bei den aufwendigen Verfahren sehr schwierig ist. So ist bei den bekannten Herstellungsprozessen ein hoher Entwicklungs- und Optimierungsaufwand für jeden einzelnen zu granulierenden Arzneistoff notwendig. In diese Verfahren fliegen eine Vielzahl von zu beachtenden Parametern ein, die die Validierung des Produktionsprozesses erschweren.

Betrachtet man nach dem Stand der Technik hergestellte Pellets oder Granulate darüberhinaus unter biopharmazeutischen Aspekten, so lädt sich erkennen, daß der Arzneistoff aus diesen aggregierten Formkörpern erst nach Desaggregation und anschließende Freisetzung dem Organismus zur Verfügung gestellt werden kann. Die Vielzahl prinzipiell unterschiedlicher Haft- und Bindungskräfte in Granulaten verdeutlicht diese Problematik. Durch erhärtende Bindemittel beim Trocknen (Feuchtgranulierung) oder durch Sintern bzw. Schmelzhaftung unter Druckeinwirkung (Trockengranulierung) entstehen Feststoffbrücken, deren bindende Kräfte im Organismus überwunden werden müssen, um den Arzneistoff überhaupt erst aus der Arzneiform freizugeben.

Jeder Herstellungsschritt bei den Verfahren d. s Stan-

des der Technik kann somit einen ungünstigen Einfluß auf die Freisetzung des Wirkstoffs und damit auf seine Bioverfügbarkeit nehmen.

In neuerer Zeit wurden Versuche unternommen, Gelatine zu granulieren: In DE 38 27 061 wird ein Gelatinegranulat und ein Verfahren zu seiner Herstellung beschrieben, wobei Pulvergelatine oder ein gepulvertes Gelatinegranulat in einem Extruder unter Anwendung von Druck, Scherkraft und erhöhter Temperatur plastifiziert und anschließend granuliert wird. Dabei werden nicht nur unregelmäßige Formkörper erhalten, sondern auch die Eigenschaften der eingesetzten Gelatine verändert, so daß dieses Verfahren für die pharmazeutische Anwendung nicht in Frage kommt.

Die vorliegende Erfindung stellt sich die Aufgabe, neuartige Pellets und ein Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen, die zum einen aufgrund ihrer Struktur und Zusammensetzung die Einflüsse auf die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen durch die Arzneiform selbst minimieren (nicht einschränken und sogar im Falle von Gelatine durch lösungsvermittelnde Eigenschaften verbessern können) und zum anderen auf sehr einfache und wirtschaftliche Weise herzustellen sind und somit insgesamt gesehen die Nachteile des Standes der Technik überwinden.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man die Wirksubstanz in einer tropffähigen Masse, bestehend aus hydrophilen Makromolekülen, vorzugsweise Kollagen, Gelatine, fraktionierter Gelatine, Gelatinederivaten oder Mischungen makromolekularer Stoffe, und gegebenenfalls einem Weichmacher, insbesondere Glycerin oder Sorbit und einem Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser oder Wasser-Alkohol-Mischungen, löst, emulgiert oder suspendiert und diese Mischung über ein geeignetes Dosiersystem zur Formgebung in eine tiefkalte Flüssigkeit, vorzugsweise flüssigen Stickstoff entropft. Hierbei entstehen runde Formkörper mit hoher Korngrößeneinheitlichkeit, die durch Sieben zusätzlich erhöht werden kann. Durch Wiederaufschmelzen der Siebrückstände ist eine Rückführung in den Prozeß möglich und gewährleistet somit verlustfreies Arbeiten. Nach dem Trocknen erhält man runde, wirkstoffhaltige Pellets, die aufgrund hoher Dosiergenauigkeit z. B. in Beuteln abgefüllt als Trinkgranulat oder in Hartgelatinekapseln abgefüllt als Arzneiform dienen können.

Die erfindungsgemäßen Pellets bestehen aus einer makromolekularen Matrix und gegebenenfalls einem Weichmacher, die einen Arzneistoff entweder gelöst, suspendiert oder emulgiert enthalten und der in vivo ohne Überwindung von Haft- und Bindungskräften direkt durch Erweichen bzw. Auflösen der Matrix bei Körpertemperatur freigesetzt wird.

Sie sind optisch sehr ansprechend, können durchsichtig und glänzend sein oder auch transparent oder opak eingefärbt sein.

Darüberhinaus stellen sie eine galenische Grundform mit sehr vielfältigen und neuen Möglichkeiten der Steuerung der Freigabecharakteristik dar, die bisher mit Pellets des Standes der Technik nicht oder nur schwierig zu erreichen waren.

Weiterhin zeichnen sie sich dadurch aus, daß sie gleichmäßig rund sind, eine ausreichende mechanische Festigkeit und für die Weiterverarbeitung z. B. in Abfüllmaschinen gute Gleitfähigkeit besitzen und darüberhinaus einfach zu lagern sind. Durch Variation des Weichmacheranteils kann eine gummielastische Konsistenz ("halbfl st") der Pellets eingestellt werden, wie sie von Weichgelatinekapseln bekannt ist.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß gerade im Falle von Gelatine bei einer Masse, beispielsweise bestehend aus 25% Gelatine, 12,5% Glycerin, 62,5% Wasser, sich gleichförmig runde Pellets bilden, die nach Trocknung formstabil bleiben. Dies ist insofern erstaunlich, da bei der Produktion von Weichgelatinekapseln die Weichgelatinemassen in ihren Gewichtsverhältnissen genauestens auf den technologischen Prozeß abgestimmt sein müssen. So sind z. B. Verhältnisse von 40%, 30%, 30% notwendig, um stabile Kapselhüllen zu erhalten.

Unter Verzicht von Weichmacherzusätzen gelangt man in einer weiteren Ausführungsform der Erfindung zu Formkörpern, die eine mechanisch stabile Matrix aus hydrophilen Makromolekülen, insbesondere aus Kollagen, Gelatine, fraktionierter Gelatine, Kollagenhydrolysaten oder Gelatinederivaten, ggf. neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, ausbilden. Diese Matrix wird ebenfalls durch Ausrundung (Formgebung) von diskreten Flüssigkeitstropfen in einem Tauchbad mit einer tiefkalten Flüssigkeit erzeugt.

Überraschenderweise hat sich zusätzlich gezeigt, daß diese Pellets hohe Festigkeit bei geringem Abrieb (Friabilität) aufweisen.

Das Transportieren als pharmazeutisch technologische Unitoperation ist somit problemlos möglich. Daran anschließen kann sich eine genauso einfache Weiterverarbeitung, wie z. B. die direkte Verpressung zu Tabletten, das Abfüllen in Hartgelatinekapseln, Überziehen mit pharmazeutisch gebräuchlichen Filmüberzügen etc. Die einheitlich runde Form der erfindungsgemäßen Pellets gewährleistet bei den beiden ersten Prozessen eine genaue, reproduzierbare Dosierbarkeit, z. B. über automatische o. Zähleinrichtungen oder automatische Wägesysteme und dgl., wobei immer eine nahezu optimale Packungsdichte (und damit letztlich Chargenkonformität) erzielt werden kann. Die direkte Verpressung zu Tabletten der erfindungsgemäßen Pellets ist erstaunlicherweise auch ohne zusätzliche Tablettierhilfsstoffe möglich.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden Pellets erzeugt, die so aufgebaut sind, daß sie in Wasser von Raumtemperatur innerhalb äußerst kurzer Zeit, z. B. innerhalb von 30 Sekunden zerfallen. Eine z. B. in ihnen enthaltene Arzneistoffdosis (oder auch chemische Verbindung allgemein) wird somit praktisch schlagartig freigesetzt.

Diese leicht zerfallenden Pellets gemäß der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind dadurch gekennzeichnet, daß der makromolekulare Gerüstbildner im Pellet ein lockeres, poröses Netzwerk ausbildet. Nach Kontakt mit Wasser oder einer physiologischen Flüssigkeit dringt diese(s) über die Poren in das Netzwerk ein, löst das Trägergerüst auf und führt damit zu einem sehr schnellen Zusammenbruch der vorher mechanisch stabilen Form. Ein etwa inkorporierter Arzneistoff (oder auch chemische Verbindung allgemein) wird freigegeben. Diese vorstehend beschriebene Eigenschaft läßt sich vorteilhafterweise dahingehend ausnutzen, daß damit ein ideales "Transportvehikel" für hydrolyseempfindliche, stark staubentwickelnde oder sonst empfindliche Arzneistoffe (oder chemische Substanzen allgemein) geschaffen wird. Eine weitere Patentanmeldung der ALFATEC-Pharma GmbH beschreibt z. B. die Verwendung derartiger Pellets mit speziellen Eigenschaften zur Entwicklung von Akut-Arzneiformen für Dihydropyridinderivate. Diese "Dihydropyridinderivate enthaltende Pellets, ihre Herstellung und ihre Verwen-

dung als Akutärzneimittel gegen Herz-Kreislauferkrankungen betitelte Patentanmeldung (internes Aktenzeichen: 11AL27164) vom selben Tage wird ebenso wie die "Aloe Vera-Extrakt enthaltende Pellets, ihre Herstellung und ihre pharmazeutische oder kosmetische Verwendung" betitelte Patentanmeldung der Anmelderin (internes Aktenzeichen: 11AL27154) vom selben Tage auch zum Gegenstand der Offenbarung der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

Plättchenartige, mit Arzneistoff beladene Formkörper mit einem ähnlichen Zerfallsprofil sind bekannt. Diese müssen jedoch, wegen ihrer mechanisch geringen Belastbarkeit und daher hohen Zerbreclichkeit in vorgefertigten Formen (Blister) gebildet werden. Weiterhin eignen sie sich aufgrund dieser Einschränkungen nur für den oralen Applikationszweck oder zum Bereiten von peroralen flüssigen Darreichungsformen.

Die erfindungsgemäßen Formkörper benötigen dagegen keine äußeren Umhüllungen (Blister, Hohlkörper als Gießformen etc.) mehr während der Herstellung (Formgebung). Das Produkt fällt, bedingt durch den Herstellungsprozeß als freifließendes Gut an.

Daher beinhalten diese Pellets nicht nur die bekannten, geschilderten Anwendungen, sondern eignen sich aufgrund ihrer hervorragenden mechanischen Eigenschaften darüberhinaus als echte Zwischenprodukte für allgemeine pharmazeutische Zwecke. Man stelle sich eine Weiterverarbeitung vor, wie z. B. ein Abfüllen in Hartgelatinekapseln, was aufgrund der runden, einheitlichen Form mit hoher Dosiergenauigkeit problemlos möglich ist.

Da die erfindungsgemäßen Pellets hohe mechanische Stabilität besitzen, können sie sogar mit pharmazeutisch gebräuchlichen Filmbildnern überzogen werden, z. B. zur Erzielung von Magensaftresistenz. Durch Kombination von überzogenen und nicht überzogenen Pellets in üblichen Hartgelatinekapseln lassen sich damit den Wirkstoff gepulst freisetzende Arzneiformen realisieren.

Auch Kombinationspräparate lassen sich sehr einfach gewinnen, z. B. wenn Pellets, die verschiedene Wirkstoffe enthalten, zusammen in eine Hartgelatinekapsel abgefüllt werden.

Andere Anwendungszwecke sind z. B. das Abfüllen in Beutel zu Trinkgranulaten (-pellets) oder die Verwendung zur Bereitstellung von Initialdosen in Retardarzneiformen, Verarbeitung von sterilen Pellets zu Parenteralia, Verarbeitung zu dermalen (halbfesten) Arzneiformen u.a.m.

Von einem einzigen Produkt — den erfindungsgemäßen Formkörpern — ausgehend ist damit praktisch eine sehr grobe technologische Variationsbreite gegeben.

Diesen erfindungsgemäßen Formkörper ohne Weichmacherzusatz zeichnen sich vorteilhafterweise durch die Fähigkeit aus, im Auflösemedium bzw. physiologischen Medium aufzuschwimmen.

Eine weitere Eigenschaft dieser speziellen Pellets ist ihre direkte Verpreßbarkeit zu Tabletten, auch ohne zusätzliche Tabletterhilfsstoffe. Die so erhaltenen Tabletten zeigen, bei geringer Friabilität und hoher Bruchfestigkeit, erstaunlicherweise eine völlige Auflösung innerhalb von 5 Minuten, z. B. 2 Minuten, gemessen nach üblichen Testmethoden (z. B. Dissolutionstestapparatur gemäß USP). Offensichtlich bleiben die guten Auflösungseigenschaften der Gerüstmatrix auch nach dem Komprimieren erhalten. Die Tabletten lösen sich ohne vorgelagerten Zerfall direkt auf. Im Gegensatz dazu zerfallen aus herkömmlichen Granulaten verpreßte Ta-

blettten zuerst immer in Granulatteilchen, die sich erst anschließend auflösen.

Der Anwendungsbereich für die erfindungsgemäßen Formkörper ist selbstverständlich nicht nur auf pharmazeutische Zwecke beschränkt. Einsatzgebiete können auch auf biotechnologischem (Cryokonservierung von Enzymen oder Bakterien, fertige Nährböden in getrockneter Form etc.) und auf kosmetischem Gebiet liegen (Verarbeitung von Planzenextrakten wie z. B. Aloe vera mit Gelatine zu Pellets bietet den Vorteil einer idealen, trockenen Transportform für den feuchteempfindlichen Extrakt und zugleich ist mit Gelatine als kollagenhaltigem Material ein weiterer Bestandteil von kosmetischer Relevanz zugegen). Eine weitere Patentanmeldung der ALFATEC-Pharma GmbH, die obengenannte Patentanmeldung 11AL2715, beschreibt solche Pellets, die Aloe Vera-Extrakt enthalten.

Die Rezepturmassen der vorliegenden Erfindung sind in ihren Gewichtsverhältnissen in weiten Grenzen variierbar und es kann jede gewünschte Viskosität sowohl hierüber als auch über die Temperatur oder die Variation des eingesetzten Makromoleküls eingestellt werden, wobei für das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren lediglich die Tropffähigkeit der Masse zu beachten ist.

Als makromolekulare Trägermaterialien im Sinne der Erfindung haben sich überraschenderweise Sol-Gel-Bildner, insbesondere Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagen, als technologisch vorteilhaft gezeigt.

Weiterhin können auch allein oder in Mischungen mit oben genannten Stoffen Gelatinederivate, abgebautes Kollagen (Kollagenhydrolysat), Agar-Agar, Alginat, Pektine und Mischungen dieser Stoffe untereinander, thermoreversible Alginatgele, Albumine, Kasein, Pflanzenproteine, Gummi arabicum, Xanthan, Tragant, Chitosan, natürliche und modifizierte Stärken, Maltodextrin, Methylcellulose und andere verätherte Cellulosen, Celluloseäther-polysaccharide, Carboxymethylcellulosen, verätherte Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylsäure, Mischpolymere aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern in unterschiedlichen Anteilen und Mischungen untereinander zum Einsatz kommen.

Gelbildenden Eigenschaften der meist hydrophilen Polymere natürlichen Ursprungs können von dem pH-Wert der Lösung, Salzen, Zuckern und anderen Zusatzstoffen abhängig sein. So ist beispielsweise bekannt, daß durch Zusatz von Kaliumionen die Gelstärke von Pektin gelen ansteigt. Ist der Gelbildner ein Polysaccharid, so kann die Gelstärke beispielsweise durch Zusatz von Mono- und Disacchariden etc. beeinflußt werden. Solche, die Geleigenschaften betreffende Zusätze können ebenfalls zur Grundmasse zugesetzt werden.

Für die beschriebene spezielle Ausführungsform der Erfindung (schnellauflösende Pellets) eignen sich z. B. Polysaccharide wie Dextrans mit niedrigem durchschnittlichen Molekulargewicht (z. B. 40000–100000 D), Dextrine, Alginat (z. B. Natriumalginat), Polyvinylpyrrolidon, Polypeptide wie Gelatine, Kollagenhydrolysat oder Gelatinederivate, Kombinationen der vorgenannten Stoffe, bevorzugt aber Kollagenhydrolysat, kaltwasserlösliche Gelatinederivate oder Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb  $10^5$  D.

Als zusätzliche Gerüstbildner können eingesetzt werden:

Dextran, Zucker wie z. B. Saccharose, Glycin, Lactose, Sorbit, PVP (Polyvinylpyrrolidon) oder Kombinationen vorgenannter Stoffe untereinander, insbesondere aber Mannit, in einer Menge bis zu 50 Gew.-%, bezogen auf das Trockengewicht des Granulats oder Pellets.

Diese Stoffe, insbesondere aber Mannit, verbessern als Füllkomponenten die Stabilität des polymeren Gerüsts in den erfundungsgemäßen Pellets und somit deren mechanische Eigenschaften.

Als Weichmacher für Makromoleküle, die thermoreversible Sol-Gel-Eigenschaften aufweisen, können eingesetzt werden:

Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Triacetin, Sorbit, Sorbitangemische, Sorbitollösungen, Glucosier-  
rup, u. a.

Durch Variation in Art und Konzentration der zugesetzten Weichmacher kann die Restfeuchte entsprechend eingestellt werden. Durch Einsatz von Sorbit werden Pellets mit geringerem Wassergehalt erhalten als beispielsweise mit der gleichen Menge Glycerin.

Der Rezepturmasse zur Herstellung der erfundungsgemäßen Pellets können weiterhin pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe beigemischt werden wie z. B. Füllstoffe, Tenside, Farbstoffe, Aromen, Süßstoffe, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel, Opakifizierungsmittel etc.

Erstaunlicherweise können in den erfundungsgemäßen Formkörpern alle Arzneistoffe enthalten sein, sofern sie keine Inkompatibilitäten mit den einzelnen Bestandteilen der Rezepturmassen zeigen. Der Begriff Arzneistoff wird dabei erfundungsgemäß wie folgt definiert:

Arzneistoffe können chemisch einheitliche Substanzen sein, als auch Kombinationen aus verschiedenen pharmakologisch wirksamen Komponenten. Ferner soll der Arzneistoffbegriff aber auch Pflanzenextrakte allgemein umfassen und schließlich auch Enzyme mit einbeziehen.

Gerade für Pflanzenextrakte und Enzyme ist eine schonende Weiterverarbeitung gemäß der vorliegenden Erfindung wünschenswert, da diese Stoffe bei konventioneller Verarbeitung leicht ihre Aktivität verlieren, z. B. durch Wärmeeinwirkung, Einwirkung von organischen Lösungsmitteln usw.

Im Falle für die Erfahrung geeigneter Arzneistoffe besteht keinerlei Begrenzung bzgl. der Indikationsgruppen.

Auch enantiomerreine Wirkstoffe oder Pseudoracemate sind erfundungsgemäß geeignet.

Weiterhin können Wirkstoffe aus dem Bereich der diätetischen Lebensmittel sowie aus dem Bereich der Kosmetik verwendet werden.

1. In Abhängigkeit von ihrer Löslichkeit bzw. Salzform zu lösende bzw. zu suspendierende Stoffe aus verschiedenen Indikationsgruppen wie z. B.:

Antihistaminika, Antibiotika, Peptidarzneistoffe (z. B. Insulin) Antimykotika, Bronchialtherapeutika (Antiasthmatisika, Antitussiva, Mucolytica etc.), Antidiabetica (z. B. Glibenclamid), Hormone, Steroidhormone (z. B. Dexamethason), Herzglycoside (Digitoxin), Herz- und Kreislauftherapeutika (z. B. Beta-Blocker wie Pindolol, Antiarrhythmika, Antihypertonika, Ca-Antagonisten etc.), Psychopharmaka, Hypnotika, Lokalanästhetika, Magen-, Darmtherapeutika, Lipidsenker, Analgetika, Vasodilatatoren, Diuretica, Gichtmittel, Zytostatika, Muskelrelaxantien, Pflanzenextrakte, Provitamine (Beta-Carotin), Venentherapeutika, Vitamine (B, C etc.), Kieselerde, Mineralstoffe wie Kalium, Magnesium, Calcium etc.

Das Beimischen von Puffersubstanzen bietet einerseits die Möglichkeit, bei pH-empfindlichen, wasserlöslichen Arzneistoffen ein pH-Stabilitäts optimum zu gewährleisten, andererseits bei der Auflösung der Pellets im Körper eine gewisse Pufferwirkung gegenüber den Verdauungssäften des Organismus zu bewirken.

Die erfundungsgemäßen Formkörper können Wirkstoffe gelöst enthalten. Durch Variation des Weichmachertyps bzw. dessen Konzentration kann die Restfeuchte im Endprodukt so eingestellt werden, daß ein wasserlöslicher Arzneistoff — vorausgesetzt er ist nicht hydrolyseempfindlich und in Abhängigkeit von seiner Dosierung — immer in Lösung bleibt. Dies hat den entscheidenden Vorteil, daß der Arzneistoff nach Erweichung der Pellets *in vivo* bei Körpertemperatur auch sofort gelöst für die Resorption zur Verfügung steht.

Wasserunlösliche Arzneistoffe können in Form einer feindispersen Suspension in den erfundungsgemäßen Formkörpern enthalten sein. Durch Variation der Viskosität der Rezepturmasse, beispielsweise über Temperatur, Wassergehalt, Zumischen von viskositäts erhöhenden Mitteln o. ä., Art und Konzentration der Makromoleküle, lädt sich bereits während des Herstellungsverfahrens eine Sedimentation der Arzneistoffpartikel verhindern. Dies gewährleistet eine hohe Dosiergenauigkeit des Arzneistoffes in den fertigen Pellets, was im Zusammenhang mit der hohen Korngrößen genauigkeit allgemein zu einer hohen Arzneimittelsicherheit führt.

Grundsätzlich ist es möglich, in einer Rezepturmasse durch Fällung eines gelösten Arzneistoffes (z. B. durch pH-Verschiebung) eine Suspension zu erzeugen.

Eine besondere Ausführungsform einer solchen "Fällung" stellt die Erzeugung von kolloiden Arzneistoffdispersionen (Nanosolen) dar. In der oben genannten Patentanmeldung P 41 40 195.0 der ALFATEC-Pharma GmbH werden solche kolloid dispersen Systeme (Nanosole) und Verfahren zu ihrer Herstellung mit Gelatine beschrieben. Arzneimittel, wie z. B. die erfundungsgemäßen Pellets, die solche Nanosole enthalten, zeichnen sich durch eine unmittelbar nach der Wirkstofffreisetzung beginnende Resorption aus und eignen sich damit bevorzugt für Arzneistoffe mit problematischer Bioverfügbarkeit. Sie verhalten sich also biopharmazeutisch gesehen wie eine echte Lösung, ohne eine solche zu sein.

2. Lipophile/ölige Wirkstoffe, die zu emulgieren sind, wie z. B.:

Knoblauchöl, Lebertran, Vitamin E und weitere fettlösliche Vitamine, Johanniskrautöl, Lecithin, Wacholderöl, Omega-3-Fettsäuren, Nachtkerzenöl, ätherische Öle etc.

Solche Wirkstoffe können entweder bereits als Emulsion in der Masse homogen verteilt werden oder in der Grundmasse direkt emulgiert werden, wobei pharmazeutisch übliche Emulgatoren eingesetzt werden können. Besonders vorteilhaft lassen sich im Falle von Gelatine deren emulgierende Eigenschaften ausnutzen, so daß auf eine zusätzliche Verwendung von Emulgatoren verzichtet werden kann. So kann beispielsweise Lebertran in einer Rezeptur bestehend aus 30% Gelatine, 20% Glycerin und 50% Wasser ohne weitere emulgierende Zusätze eingearbeitet werden.

Ebenso sind Mischformen möglich, wie beispielsweise das Einemulgieren eines in öliger Grundlage suspendierten Arzneistoffes in die Rezepturmasse.

Im Falle von optisch aktiven Arzneistoffen können sowohl Racemate Pseudoracemate als auch enantiomerreine Stoffe verarbeitet werden.

Erstaunlicherweise lassen sich mit dem erfundungsge-

mäßen Verfahren Pellets mit verschiedenen Durchmessern herstellen, ohne die Rezepturmassen wie z. B. bei Wirbelschichtverfahren verändern zu müssen. Durch einfache Variationen der tropfenbildenden Düsengröße können Pellets im Durchmesser von 0,2 bis 12 mm hergestellt werden.

Durch die Tatsache, daß die arzneistoffhaltigen Pellets während des Herstellungsprozesses nur mit einem inertem Medium, z. B. flüssigem Stickstoff in Berührung kommen, ist beispielsweise eine Kontamination mit Rückständen von Kühlölen bzw. organischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise von der klassischen Weichgelatinekapselherstellung bekannt ist, nicht gegeben.

Die tief gefrorenen Pellets können nach dem Auftauen in an sich bekannter Weise getrocknet und problemlos gelagert werden.

Die Pellets können sowohl in tiefgefrorenem als auch in getrocknetem Zustand weiterbehandelt werden. Geeignete Maßnahmen können z. B. das Härtzen von Weichgelatinepellets sein, wobei die Härtung mit Aldehyden, z. B. Formaldehyd erfolgen kann, oder es können alginathaltige Pellets in einer wässrigen Calciumchloridlösung (z. B. 2%) quervernetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Pellets können über übliche Dosiersysteme in Hartgelatinekapseln oder als Granulat in Beutel abgefüllt werden. Durch die dichteste Kugelpackung ist eine genaue Abstimmung des Schüttvolumens auf die Kapselgröße möglich, woraus eine Verbesserung der Dosiergenauigkeit beim Abfüllvorgang resultiert. Darüberhinaus kann durch die entsprechende Auswahl einer bestimmten Pelletgröße auf den Zusatz von Füllstoffen verzichtet werden.

Im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit wird von der pharmazeutischen Industrie hohe Dosiergenauigkeit gefordert. Bei den herkömmlichen Pelletier- bzw. Granuliertechniken ist dieser Standard nur mit hohem und kostenintensiven technologischen Aufwand zu erreichen. Aufgrund des Formgebungsprozesses durch Tropfenbildung mit großer Korngrößeneinheitlichkeit erzielt man eine hohe Dosiergenauigkeit, wobei jedes Pellet gleichen Durchmessers denselben Arzneistoffgehalt besitzt und sich daher das Verfahren für einzeldosierte Formen hervorragend eignet.

Es ist zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Pellets, die sich durch ihre einheitliche runde und gleichmäßige Gestalt auszeichnen, von den Patienten aufgrund ihres harmonischen Gesamteindrucks sehr gut akzeptiert werden. Der optische Eindruck läßt sich noch dadurch verstärken, daß die Pellets mit pharmazeutisch gebräuchlichen Farbstoffen eingefärbt werden, wie sie beispielsweise von Weichgelatinekapseln bekannt sind. Eine solche Maßnahme trägt ebenfalls zur Arzneimittelsicherheit bei, da eine Verwechslung auszuschließen ist. Die Einfärbung geschieht beispielsweise auf dem einfachen Weg, daß der Rezepturmasse ein entsprechender Farbstoff zugemischt wird.

Die erfindungsgemäßen Pellets können auf vielfältige Weise angewendet werden. Als Applikationsformen für Arzneistoffe sind beispielsweise orale und perorale Formen möglich.

Überraschenderweise erfolgt bei allen Arzneistoffen unabhängig davon, ob sie gelöst, suspendiert oder emulgiert in den erfindungsgemäßen Pellets vorliegen, im Gegensatz zu herkömmlichen Granulaten die Freisetzung des aktiven Agens im Organismus direkt nach Verflüssigung des Gels. Bei herkömmlichen Granulaten müssen zunächst die Haft- und Bindekräfte, die das Granulat überhaupt zusammenhalten, überwunden werden,

des Weiteren müssen die so erhaltenen Unteraggregate benetzt und gelöst werden, bis der Arzneistoff schließlich in einer resorptionsfähigen Form vorliegt. Bei den erfindungsgemäßen Pellets ist nur der Lösevorgang der Matrix als zeitbestimmender Faktor zu berücksichtigen, bis der Arzneistoff in seiner resorptionsfähigen Form vorliegt. Dabei sind weder Binde- und Haftkräfte zu überwinden, noch sind Benetzungsprobleme zu befürchten. Es ist bekannt, daß einige bei den herkömmlichen Granulationstechniken verwendete Hilfsstoffe die Resorption verzögern können. Auf diese Stoffe kann bei dem erfindungsgemäßen neuen Granulationsverfahren verzichtet werden.

Ein weiterer Vorteil für das erfindungsgemäße Produkt besteht darin, daß bei Arzneistoffen, die Irritationen auf den Magen- bzw. Darmschleimhäuten hervorrufen, deren schädliche Nebenwirkungen minimiert werden können. Beispielsweise können Gelatine oder andere Sol-Gel bildende Proteine aufgrund ihrer groben Pufferkapazitäten und ihrer bioadhäsen Eigenschaften in der Lage sein, eine Schutzschicht auf den Schleimhäuten auszubilden. Irritationen werden verminderd oder sogar verhindert.

Überraschenderweise können unter Ausnutzung der bioadhäsen Eigenschaften der Sol-Gel-Bildner, insbesondere Gelatine, mit den erfindungsgemäßen Pellets bukkale und nasale Formulierungen, beispielsweise für Peptidarzneistoffe wie Insulin und andere, zur Anwendung kommen.

Die Tablettenherstellung aus erfindungsgemäßen, gefriergetrockneten Formkörpern ist beispielsweise bei der Konzipierung einer bukkal applizierbaren, bioadhäsen Arzneiform für Peptidarzneistoffe, wie z. B. Insulin von Bedeutung. Solche Arzneistoffe erfordern wegen ihrer Empfindlichkeit (z. B. Hitzeaktivierung, Denaturierung durch organische Lösungsmittel usw.) besonders schonende Verarbeitungsprozesse, die vorteilhafterweise durch das erfindungsgemäße Verfahren sehr leicht und einfach sichergestellt werden können.

Ein weiteres interessantes Anwendungsgebiet für Pellets auf Gelatinebasis ist die Inkorporierung von Mikroorganismen zur Immobilisierung für biotechnologische Anwendungsgebiete.

Erstaunlicherweise lädt sich durch die vielfältigen Variations- und Kombinationsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Pellets die Freisetzung von Arzneistoffen in weiten Grenzen modulieren.

Beispielsweise kann man verschiedene Pelletgrößen miteinander in einer Hartgelatinekapsel kombinieren. In Abhängigkeit von ihrer Größe besitzen die Pellets unterschiedliche Schmelzzeiten und setzen den Arzneistoff sukzessive frei.

Durch Auswahl bestimmter Makromoleküle und/oder Zusatzstoffe kann die Freisetzungsdauer und von Arzneistoffen ebenfalls gesteuert werden.

Im Falle von Gelatine als hydrophiles Makromolekül kann beispielsweise durch die Kombination von Pellets, die aus Gelatinesorten unterschiedlicher Bloomzahl/Molekulargewichte etc. hergestellt sind, eine verzögerte Freisetzung durch unterschiedliche Schmelzzeiten in vivo erreicht werden. Weiterhin können Pellets aus Gelatinesorten eingesetzt werden, die oberhalb Körpertemperatur schmelzen (z. B. hochbloomig, 350 Bloom). So ist es mit der vorliegenden Erfindung erstmals auf sehr einfache Weise möglich, bereits durch die Hilfsstoffauswahl die Arzneistofffreisetzung genauestens kontrollierbar und vorhersagbar zu gestalten und optimal den physiologischen Bedürfnissen anzupassen.

Durch die Variation der Grundrezeptur selbst, d. h. unterschiedliche Weichmacher- bzw. Wassergehalte lädt sich ebenfalls die Auflösungsdauer beeinflussen.

Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Gelatine enthaltende Grundmasse pharmazeutisch akzeptable Härzungsmittel, wie z. B. Zitral, Aldosen etc. einzuarbeiten, die die einzelnen Gelatinemoleküle nur langsam vernetzen. Es resultieren Pellets, die den Arzneistoff ebenfalls verzögert freisetzen.

Gelatinehaltige Pellets können nach der Herstellung mit pharmazeutisch gebräuchlichen Vernetzungsmitteln gehärtet werden (Aldehyde), die dann den Arzneistoff verzögert freisetzen.

Durch Zusatz von magensaftresistenten Stoffen zur Grundmatrix erhält man Pellets, die den Arzneistoff erst nach der Magenpassage freisetzen.

Aufgrund ihrer einheitlichen Kugelgestalt sind die erfindungsgemäßen Pellets besonders gut für Überzugsverfahren geeignet, da sie damit ideale Voraussetzungen für homogene Überzüge besitzen. Zum einen können sie wie üblich magensaftresistent überzogen werden. Pellets, die aus derselben Grundrezeptur bestehen, können mit unterschiedlichen Überzügen (z. B. Eudragiten) versehen werden, so daß durch die Kombination in einer Hartgelatinekapsel die Steuerung der Arzneistofffreisetzung über die unterschiedlichen Auflöseeigenschaften der Überzüge erfolgt.

Im Falle von alginathaltigen Grundrezepturen kann man durch Zugabe von wasserunlöslichem Dicalciumphosphat ( $\text{CaHPO}_4$ ) z. B. zu einer pH-neutralen bis leicht basischen Gelatine/Alginat-Mischung, Pellets erzeugen, die den Wirkstoff verzögert freigeben. In Säure löst sich das Calciumsalz auf und vernetzt das Alginat, so daß sich die Pellets nur sehr langsam auflösen.

Ebenso kann man mit Chitosan und Gelatine Pellets erzeugen, die die Eigenschaft haben, im Darmsaft den Arzneistoff verzögert freizusetzen. Solche Pellets können für säurelabile Arzneistoffe geeignet sein, die — magensäureresistent überzogen — retardiert erst im Dünndarm den Wirkstoff freisetzen.

Prinzipiell können alle genannten speziellen Ausführungsformen der Pellets, die ein und denselben Arzneistoff enthalten, miteinander zur Modulierung der Freigabe, sofern sinnvoll, in einer Arzneiform kombiniert werden.

Ebenso können auch verschiedene Arzneistoffe miteinander in einer Arzneiform kombiniert werden.

Eine gepulste Freigabe lädt sich z. B. durch die Kombination einer Pelletsorte, die schnell freigesetzt mit derselben, die jedoch magensaftresistent überzogen und nach Auflösung des Überzuges freigesetzt, erreichen.

Neuartige Kombinationen der erfindungsgemäßen Pellets lassen sich z. B. mit den sehr schnell freigesetzten weichmacherfreien, gefriergetrockneten Pellets, die in einer weiteren Anmeldung desselben Anmelders vom selben Tage beschrieben werden, erreichen. Ihre Offenbarung wird auch zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung gemacht.

Die für die erfindungsgemäßen Formkörper beschriebenen Anwendungen lassen sich ebenfalls auch durch geeignete, erfindungsgemäße Weichgelatinekapselformulierungen realisieren.

Wie oben ausgeführt wurde, weisen alle klassischen Verfahren zur Pelletherstellung gravierende Nachteile auf, vor allem lassen sich gewünschte Pelleteigenschaften nur schwierig durch die Herstellungsprozesse steuern. Die Herstellung gleichmäßig runder Formkörper erfordert eine genaue Einhaltung der in aufwendiger

Entwicklungsarbeit ermittelten Prozeßvariablen, wie z. B. bei der Wirbelschichtpelletisierung und liefert meist noch unbefriedigende Ergebnisse. Außerdem sind immer zusätzliche Hilfsstoffe notwendig wie Bindemittel, organische Lösungsmittel o. ä., die sich nach den Eigenschaften des Ausgangsmaterials bemessen. Aus feinkörnigem Material findet unter gleichen Verfahrensbedingungen ein stärkerer Pellet-(Granulat)aufbau statt als aus grobkörnigem. Der Herstellungsprozeß kann darüberhinaus auch die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels auf der Basis solcher klassischen Pellets negativ beeinflussen, etwa wenn zuviel Bindemittel den Pelletzerfall unerwünscht verzögert etc. Daher ist stets ein sehr hoher technologischer Aufwand erforderlich, der wirtschaftlich unrentabel erscheint.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher weiterhin die Aufgabe zugrunde, den Stand der Technik weiter zu verbessern und ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern (Pellets) zur Verfügung zu stellen, die einen Wirkstoff in stabiler Form, in einer Matrix verteilt, enthalten.

Weiterhin ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, diese Formkörper (Pellets) zur Entwicklung von Arzneiformen zu verwenden.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man eine bei Raumtemperatur feste und in die flüssige Form überführbare, vorwiegend aus hydrophilen Makromolekülen sowie Wirkstoffen bestehende Masse, gegebenenfalls neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen und gegebenenfalls Weichmachern, zur Ausrundung (Formgebung) in ein Tauchbad mit einer tiefkalten Flüssigkeit einbringt, wobei sich eine mechanisch stabile Matrix ausbildet, und die so geformten Pellets anschließend trocknet.

Als hydrophile Makromoleküle sind insbesondere Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate geeignet.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von makromolekularen thermoreversiblen Sol-Gel-Bildnern, wie z. B. Kollagen, Gelatine oder fraktionierter Gelatine. Bei Verarbeitung dieser Stoffe kann man durch Zusatz üblicher pharmazeutischer Weichmacher zu der Grundmasse eine Konsistenz des Endproduktes (der Formkörper) erzielen, wie sie von der konventionellen Weichgelatinekapsel bzw. herkömmlichen Weichgelatinemasse bekannt ist. Solche Rezepturen können konventionell getrocknet werden.

Im Rahmen der Erfindung handelt es sich um runde, einheitliche Formkörper mit Korngrößen im Bereich von 0,2–12 mm, deren Gerüst hauptsächlich aus hydrophilen Makromolekülen besteht.

Eine weitere Patentanmeldung der ALFATEC-Pharma GmbH beschreibt z. B. die Verwendung von erfindungsgemäßen Pellets mit speziellen Eigenschaften zur Entwicklung von Akut-Arzneiformen für Dihydropyridinderivate.

Der Anwendungsbereich für die erfindungsgemäßen Formkörper ist selbstverständlich nicht nur auf pharmazeutische Zwecke beschränkt. Einsatzgebiete können auch auf biotechnologischem (Cryokonservierung von Enzymen oder Bakterien, fertige Nährböden in getrockneter Form etc.) und auf kosmetischem Gebiet liegen (Verarbeitung von Pflanzenextrakten wie z. B. Aloe vera mit Gelatine zu Pellets bietet den Vorteil einer idealen, trockenen Transportform für den feuchteempfindlichen Extrakt und zugleich ist mit Gelatine als kollagenhaltigem Material ein weiterer Bestandteil von kosmetischer Relevanz zugegen). Eine weitere Patentanmeldung der

ALFATEC-Pharma GmbH beschreibt solche Pellets, die Aloe vera Extrakt enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist nicht nur mit einer Vielzahl von makromolekularen Stoffen durchführbar, sondern hält darüberhinaus den technologischen Aufwand bei sehr leicht kontrollierbarem Verfahrensablauf minimal und ist somit einfach und wirtschaftlich durchzuführen.

Der erste Schritt des Verfahrens besteht darin, daß man das hydrophile Makromolekül, insbesondere Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate oder auch Mischungen von makromolekularen Stoffen in einem geeigneten Lösungsmittel – Wasser als Lösungsmittel der Wahl ist in den meisten Fällen zu bevorzugen – löst. Dabei kann Anwendung von Wärme erforderlich sein, wie z. B. bei Gelatine eine Temperatur von 37°C oder mehr, um ein Gelatinesol zu erhalten. Weitere Hilfsstoffe wie z. B. zusätzliche Gerüstbildner, Weichmacher, Füllstoffe, Dispergiermittel, pH-Korrigentien, Emulgatoren, Stabilisatoren, Koservenzen, pharmazeutisch gebräuchliche oder sonstige Farbstoffe, Konservierungsmittel oder Geschmackskorrigentien können der Grundmasse zugesetzt werden.

Der oder die Wirkstoff(e), z. B. Arzneistoffe können nun in diesem System entweder gelöst, suspendiert oder auch emulgiert werden. Dafür sind geeignete maschinelle Einrichtungen, z. B. Ultraschallhomogenisatoren, Planetenrührwerke, Düsenhomogenisatoren o. ä. zu verwenden, die einerseits die Verarbeitung großer Mengen Ausgangsstoffe ermöglichen und andererseits den technischen Aufwand begrenzen, wobei einzige zu beachten ist, daß keine Inkompatibilitäten auftreten, z. B. zwischen Arzneistoff und makromolekularem Träger. Der oder die Wirkstoff(e) kann (können) auch in Form von Mikrokapseln oder Koazervaten eingesetzt werden.

Der Begriff Arzneistoff wird in der Beschreibung und den Patentansprüchen in folgender Definition verwendet: Arzneistoffe können chemisch einheitliche pharmakologisch wirksame Substanzen als auch Kombinationen aus verschiedenen pharmakologisch wirksamen Komponenten sein. Ferner soll der Arzneistoffbegriff aber auch Pflanzenextrakte allgemein umfassen und schließlich auch Enzyme mit einbeziehen.

Gerade für Pflanzenextrakte und Enzyme ist eine schonende Weiterverarbeitung gemäß der vorliegenden Erfindung wünschenswert, da diese Stoffe bei konventioneller Verarbeitung leicht ihre Aktivität verlieren, z. B. durch Wärmeeinwirkung, Einwirkung von organischen Lösungsmitteln usw.

Im Falle für die Erfahrung geeigneter Arzneistoffe besteht keinerlei Begrenzung bzgl. der Indikationsgruppen. Im folgenden werden beispielhaft Indikationsgruppen und einige zugehörige Vertreter genannt:

1. starke Analgetika, z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Pentazocin, Pethidin, Buprenorphin;
2. Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR), z. B. Indometacin, Diclofenac, Naproxen, Ketoprofen, Ibuprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Oxicame;
3. beta-Sympathicolytica, z. B. Propranolol, Alprenolol, Atenolol, Bupranolol, Salbutamol;
4. Steroidhormone, z. B. Betamethason, Dexamethason, Methylprednisolon, Ethinylestradiol, Medroxyprogesteron, Prednison, Prednisolon;
5. Tranquillizer, z. B. Oxazepam, Diazepam, Lorazepam;
6. alpha-Sympathicolytica, z. B. Ergotamin, Dihydro-

droergotamin, Dihydroergotoxin;

7. Hypnotika und Sedativa, z. B. Secbutabarbital, Secobarbital, Pentobarbital, Doxylamin, Diphenhydramin;
8. tricyclische Antidepressiva, z. B. Imipramin, Nortriptylin, Clomipramin, Amitriptylin;
9. Neuroleptika, z. B. Chlorprothixen, Chlorpromazin, Haloperidol, Trifluopromazin, Lithiumcarbonat, Lithiumsulfat;
10. Gichtmittel, z. B. Benzbromaron, Allopurinol;
11. Antiparkinsonmittel, z. B. Levodopa, Amantadin;
12. Koronartherapeutika oder Calciumantagonisten, z. B. Nifedipin u. a. Dihydropyridinderivate; Salpetersäureester wie Glycerintrinitrat, Isosorbidenmononitrat und Isosorbiddinitrat; Verapamil, Gallopamil, Molsidomin;
13. Antihypertensiva, z. B. Clonidin, Methyldopa, Dihydralazin, Diazoxid;
14. Diuretika, z. B. Mefrusid, Hydrochlorothiazid, Furosemid, Triamteren, Spironolacton;
15. orale Antidiabetika, z. B. Tolbutamid, Glibenclamid;
16. Chemotherapeutika oder Antibiotika, z. B. Penicilline wie Phenoxymethylpenicillin, Amoxycillin, Ampicillin, Pivampicillin, Bacampicillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin; Cephalosporine wie Cefalexin, Cefaclor; Gyrasehemmstoffe wie Nalidixinsäure, Ofloxacin, Norfloxacin; Erythromycin, Lincomycin, Tetracyclin, Doxycyclin, Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Rifampicin;
17. Lokalanästhetika, z. B. Benzocain;
18. ACE-Hemmstoffe, z. B. Enalapril, Captopril;
19. Mukolytika, z. B. Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin;
20. Antiasthmatische, z. B. Theophyllin;
21. Mineralstoffpräparate, z. B. Magnesium-, Calcium-, Kaliumsalze, Eisenpräparate;
22. Neurotropika, z. B. Piracetam;
23. Ulcusterapeutika, z. B. Cimetidin, Pirenzepin;
24. Provitamine und Vitamine, z. B. Biotin, Cyanocobalamin, Ergocaliferol, Ascorbinsäure, Thiamin, Pyridoxin, alpha-Tocopherol, Retinol, beta-Carotin;
25. Peptidarzneistoffe, z. B. Insulin, Interferone;
26. Digitalisglykoside, z. B. Digitoxin, Digoxin;
27. Antiemetika, z. B. Metoclopramid;
28. Enzyme, z. B. Plasmin, Desoxiribonuklease;
29. Antiarrhythmika;
30. Antiepileptika;
31. Antikoagulantia;
32. Spasmolytika;
33. Antimykotika;
34. Hormone;
35. Venentherapeutika;
36. Immunsuppressiva;
37. Tuberkulostatika;
38. Virustatika;
39. Zytostatika;
40. Impfstoffe;
41. Phytopharmaka, z. B. Gingko biloba Extrakt;
42. Stoffe zur Behandlung von AIDS.

Im Sinne der obengenannten Arzneistoffliste sind auch enantiomerreine Wirkstoffe oder Pseudoracemate erfindungsgemäß geeignet.

Weiterhin können auch Wirkstoffe aus dem Bereich der diätetischen Lebensmittel verwendet werden.

Makromoleküle bzw. Gerüstbildner für die erfundungsgemäßen Formkörper sind zum Beispiel: Hydrophile Makromoleküle wie z. B. Albumine, Pflanzenproteine, Agar-Agar, Gummi arabicum, Pektine, Tragant, Xanthan, natürliche sowie modifizierte Stärken, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Methylcellulose und andere verätherte Cellulosen, Celluloseäther-poly-saccharide, Carboxymethylcellulosen, verätherte Carboxymethylcellulosen, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylsäure, Polymere aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern, Chitosan, Alginate (z. B. Natriumalginat), Mischungen aus den oben genannten Stoffen, insbesondere aber Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinderivate oder Kombinationen der letztgenannten Stoffe untereinander sowie mit den eingangs erwähnten Makromolekülen.

Gerade die letztgenannten Polymere sind durch verbesserte Herstellungstechnologien und die moderne Analytik in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften so beherrschbar geworden, daß ihnen in Zukunft noch stärkeres Interesse als bisher zukommen wird.

Vorteilhafterweise lassen sich bei Verwendung von Gelatine, außer der Tatsache, daß ein bioabbaubares Polymer vorliegt, eine Reihe weiterer spezifischer Eigenschaften dazu ausnutzen, den Einsatz fremder Hilfsstoffe zu reduzieren bzw. zu begrenzen. Bekanntermaßen besitzt Gelatine nicht nur viskositätserhöhende Eigenschaften, sondern zeigt auch z. B. emulgierende Wirkung für lipophile Substanzen oder lösungsvermittelnde Eigenschaften für schwer wasserlösliche Stoffe.

Eine ganz besondere Eigenschaft ist ihr amphoterer Charakter, der es ermöglicht, kolloid-disperse Systeme (Nanosole) von Arzneistoffen zu stabilisieren (siehe dazu die o.g. Patentanmeldung P 41 40 195.0 der Anmelderin).

Typische Konzentrationsbereiche der Makromoleküle, bezogen auf die zu verarbeitende Masse sind 0,5–70 % (g/g), z. B. 0,5–40%.

Als zusätzliche Gerüstbildner, insbesondere für die Ausführungsform ohne Weichmacher mit anschließender Gefriertrocknung, können eingesetzt werden: Dextran, Zucker wie z. B. Saccharose, Glycin, Lactose, Sorbit, PVP (Polyvinylpyrrolidon) oder Kombinationen vorgenannter Stoffe untereinander, insbesondere aber Mannit.

Diese Stoffe, insbesondere aber Mannit, verbessern als Füllkomponenten die Stabilität des polymeren Gerüsts in den erfundungsgemäßen Pellets und somit deren mechanische Eigenschaften.

Bevorzugte Konzentrationen dieser Zusätze sind 0–30% (g/g).

Es kann ebenfalls möglich sein, mit einem der unter "zusätzliche Gerüstbildner" aufgeführten Stoffe allein, d. h. ohne Zusatz von den unter "Makromoleküle" aufgeführten Stoffen, akzeptable Pellets zu produzieren.

Für die beschriebene besondere Ausführungsform der Erfindung, bei der einer Grundmasse, die thermoresistible Sol-Gel-Eigenschaften aufweist, Weichmacher zugesetzt wird, sind dazu beispielsweise folgende Substanzen geeignet:

Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglycole, Triacetin, Sorbit, Sorbitangemische, Sorbitollösungen, Glucoseringruppe etc.

Bevorzugte Konzentrationen sind 0–50% (g/g).

Durch Variation von Art und Konzentration dieser

Weichmacher kann erfahrungsgemäß ein Gehalt an Restfeuchte im Endprodukt entsprechend eingestellt und aufrechterhalten werden. So können beispielsweise durch Verwendung von Sorbit Pellets mit geringerem Wassergehalt erhalten werden als mit der gleichen Menge Glycerol.

Als Kosolvenzen können organische, bevorzugt mit Wasser mischbare Lösungsmittel wie z. B. Methanol, Ethanol oder Aceton verwendet werden, die das Einarbeiten von Arzneistoffen in das System erleichtern.

Man wird jedoch Wasser als Lösungsmittel der Wahl vorziehen und erst dann ein Kosolvens zusetzen, wenn die Verarbeitung des Arzneistoffs Probleme bereiten sollte (z. B. keine homogene Verteilung, instabile Emulsion usw.).

Solche Kosolvenzen können dann besonders vorteilhaft eingesetzt werden, wenn Arzneistoffe in kolloid-disperser Verteilung in die erfundungsgemäßen Pellets eingearbeitet werden sollen. In der genannten Patentanmeldung P 41 40 195.0 der ALFATEC-Pharma GmbH werden solche kolloid-dispersen Systeme (Nanosole) und Verfahren zu ihrer Herstellung mit Gelatine beschrieben. Arzneimittel, die solche Nanosole enthalten, zeichnen sich durch eine unmittelbar nach der Wirkstofffreisetzung beginnende Resorption aus und eignen sich damit bevorzugt für Arzneistoffe mit problematischer Bioverfügbarkeit. Sie verhalten sich also, biopharmazeutisch gesehen, wie eine echte Lösung, ohne aber eine solche zu sein.

Das im ersten Schritt beschriebene System wird nun zur Formgebung über ein geeignetes Dosiersystem in eine tiefkalte, leicht verdampfbare Flüssigkeit eingetropft, bevorzugt in ein Tauchbad mit flüssigem Stickstoff. Jeder diskrete Tropfen nimmt dabei einerseits bereits während des freien Falls, andererseits im Tauchbad durch die um ihn entstehende Gashülle bzw. die Grenzflächenspannung System/Gas Kugelgestalt an, bevor ein vollständiges Ausfrieren erfolgt. Gerade dieses fast schockartige, aber dennoch kontrolliert steuerbare Gefrieren fixiert den gegebenen Zustand des Systems augenblicklich, d. h. es kann kein Arzneistoff in das umgebende Medium diffundieren, gelöster Arzneistoff kann nicht mehr auskristallisieren, Suspensionen können nicht mehr sedimentieren, kolloide Dispersionen (Nanosole) zeigen keine Ostwald-Reifung, Emulsionen können nicht mehr brechen, thermisch empfindliche oder feuchtigkeitsempfindliche Stoffe werden cryokonserviert, das Trägergerüst kann nicht zusammenschrumpfen usw. Das Herstellungsverfahren mit einem inerten Flüssiggas hat also keine nachteilige Beeinflussung oder Veränderung des Produkts zur Folge, was einen großen Vorteil darstellt. Die gewünschten Eigenschaften werden beibehalten.

Als Dosiersysteme eignen sich alle Vorrichtungen, die diskrete, gleichmäßige Tropfen vorherbestimbarer Größe erzeugen können, z. B. pipettenartige Tropfvorrichtungen, geeignete Sprüh- oder Zerstäubungsdüsen oder peristaltische Pumpen.

Weiterhin können für das erfundungsgemäße Verfahren Dosierzvorrichtungen mit Einstrahldüsen verwendet werden, wie sie von Verkapselungsverfahren, z. B. dem Globex-Verfahren oder von der Spherex-Maschine der Firma Freund bekannt sind, die das zu tropfende Gut ggf. getaktet oder intermittierend aussstoßen.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens setzt das von Messer Griesheim GmbH entwickelte Cryopel®-Dosiersystem (basierend auf DE-OS 37 11 169) ein. In Verbindung mit einer

Tauchfrostanlage, der Cryopel -Anlage ist die apparative Umsetzung des erfindungsgemäßen Verfahrens besonders vorteilhaft. Diese Anlage, die mit flüssigem Stickstoff betrieben werden kann, zeichnet sich besonders durch ihre Wirtschaftlichkeit aus. Die Gefrierleistung beträgt je nach Produktzusammensetzung bis zu 30 l pro Stunde. Dabei ist diese Anlage aufgrund ihrer günstigen Abmessungen überall und darüberhinaus sogar für Sterilbetrieb einsetzbar. Kontinuierliche Arbeitsweise bei geringem Wartungs- und Reinigungsaufwand ermöglicht die wirtschaftliche Umsetzung des erfindungsgemäßen Verfahrens in den industriellen Maßstab. Großtechnische Anlagen sind bereits im Einsatz und erbringen Stundenleistungen von bis zu 400 kg.

Sollte das zu verarbeitende System nicht ausreichend fließ- bzw. tropffähig sein, kann z. B. weiterer Wasserzusatz erfolgen, die Verarbeitungstemperatur erhöht werden oder aber auch Druck bei der Dosierung zur Anwendung kommen. Im umgekehrten Falle (System zu niedrigviskos) ist analog Unterdruck anzuwenden. Auf diese Weise gewährleistet man gleichmäßige Bildung, wie auch Abriß der einzelnen Tropfen. Die Verarbeitungstemperatur kann in weiten Bereichen variiert werden, liegt aber bevorzugt unterhalb von 80°C im Falle von Gelatine, um den thermischen Abbau der Gelatine weitgehend zu vermeiden.

Somit können unter Verwendung der Cryopel®-Dosiervorrichtung Massen, deren Viskosität sich in einem weiten Bereich bewegt, z. B.  $1 \times 10 - 3$  bis 12,5 Pa s, problemlos dosiert werden.

Als tiefkalte Flüssigkeit eignet sich jede Flüssigkeit, in der die Gelatinemasse augenblicklich erstarrt und die keine schädlichen Rückstände auf oder in der Weichgelatinekapsel zurückläßt. Besonders bevorzugt ist flüssiger Stickstoff. Weitere tiefkalte Flüssigkeiten, die sich für das erfindungsgemäße Verfahren eignen können, sind z. B. flüssige Edelgase wie Argon, Fluorchlorkohlenwasserstoffe, flüssige Luft oder Kühlsole.

In Abhängigkeit vom gewählten Dosiersystem kann eine Korngrößeneinheitlichkeit von über 70% erreicht werden, die sich durch Klassieren noch zusätzlich erhöhen läßt. Gerade diese Einheitlichkeit der erfindungsgemäßen Pellets macht sie als pharmazeutisch technologische Grundform gegenüber herkömmlichen Pellets ideal und ermöglicht die Herstellung einzeldosierter Arzneiformen (z. B. Pellets von 4 – 12 mm Durchmesser).

Die gefrorenen Pellets werden nach der Herstellung oder aber nach dem Trocknungsprozeß (siehe unten) klassiert, wenn dies erforderlich sein sollte, um eine reproduzierbare Korngröße zu erhalten. Fehlgrößen können erneut dem Gesamtprozeß zugeführt werden, so daß ein verlustfreies bzw. verlustarmes Arbeiten durch Rückführung gewährleistet ist.

Im dritten Verfahrensschritt können die Pellets auf konventionelle Weise getrocknet werden. Im Falle der beschriebenen besonderen Ausführungsform der Erfindung, nach der sich durch Weichmacherzusatz eine Konsistenz der Pellets einstellen läßt, die der konventioneller Weichgelatinekapseln ähnelt, kann die die Trocknung mittels der auch in der Weichgelatinekapselherstellung verwendeten Geräte, z. B. Trockentumbler und Umlufttrockner, erfolgen.

Es ist aber ebenso möglich, das Produkt bei entsprechend tiefen Temperaturen, z. B. –30°C, zunächst zwischenzulagern, z. B. in einer Kühlkammer.

Im Falle von weichmacherfreien Pellets können diese auch im gefrorenen Zustand gefriergetrocknet werden.

Die Sublimation des festen (gefrorenen) Lösungsmittels bei der Gefriergetrocknung führt dann zum Endprodukt. Das Trägermaterial bildet ein Netzwerk aus.

Die getrockneten Formkörper können, ihrem weiteren Verwendungszweck entsprechend, weiterverarbeitet werden. Sie können als Granulate abgefüllt, in Hartgelatinekapseln dosiert oder in Abhängigkeit von ihrer Größe als einzeldosierte Arzneiformen (z. B. Pellets mit Durchmessern von 4 – 12 mm) verpackt werden. Überraschenderweise lassen sich gefriergetrocknete Pellets auch zu Tabletten pressen, vorzugsweise mit Gelatine als Trägermaterial.

Bei diesem erfindungsgemäß beschriebenen Verfahren müssen im Gegensatz zu den konventionellen Pelleterverfahren des Standes der Technik nur wenige Prozeßvariablen beachtet werden. Die Pelleigröße läßt sich in weiten Bereichen beeinflussen, ohne daß aufwendige Prozeßschritte aufeinander abgestimmt werden müssen. Außerdem läßt sich stets mit wenigen Testversuchen feststellen, ob die Rezepturmasse für die erfindungsgemäße Pelletherstellung geeignet ist. Als einziges Kriterium dafür gilt die Fähigkeit besagter Masse, diskrete Tropfen von definierter Größe zu bilden.

Man bedenke weiterhin, daß jegliche Staubbelastung und Cross-Kontamination während des Herstellungsprozesses entfällt, da das Mischen, Transportieren oder Agglomerieren von Pulvern als unit-operation durch Schritte wie etwa Lösen, Suspendieren, Fördern von (viskosen) Flüssigkeiten usw. ersetzt wird. Darüberhinaus ist die Reproduzierbarkeit der Produkteigenschaften auf keinem anderen als auf dem erfindungsgemäß vorgeschlagenen Weg so gegeben. Eine Umsetzung in den industriellen Maßstab ist einfach. Bisher wurde dieses Verfahren noch nicht zur Herstellung der erfindungsgemäßen Pellets beschrieben.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von arzneistoffhaltigen Pellets benötigt keine äußeren Umhüllungen (Blister, Hohlkörper als Gießformen etc.) während der Herstellung (Formgebung). Das Produkt fällt, als freifließendes Gut an.

In jedem Falle gewährleistet die runde, einheitliche Form und Größe der erfindungsgemäßen Pellets eine genaue Dosierbarkeit bei leichter Handhabung, die auf herkömmliche Art und Weise so nicht zu verwirklichen ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet darüberhinaus den Vorteil, daß sich beispielsweise eine Vielzahl von Arzneistoffen, die bisher nur von spezialisierten Lohnherstellern zu Weichgelatinekapseln verarbeiten lassen, mit diesem Verfahren von pharmazeutischen Herstellern selbst, z. B. zu einzeldosierten Weichgelatinevollkugeln verarbeiten lassen.

Die vorstehenden Ausführungen geben nur einige Beispiele von Anwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Pellets; der Fachmann kann im Rahmen seines Fachwissens aufgrund der vorliegenden Beschreibung der Erfindung zahlreiche weitere Beispiele ohne weiteres angeben und ausführen.

#### Beispiel 1

(Gefriergetrocknete Pellets)

Arzneistoff: Benzocain

Rezeptur der zu verarbeitenden Grundmasse:

210 g Gelatine 170 Bloom

50 g Dextran (Molekulargewicht ca. 10 000)

29 g Saccharose  
1 g Pfefferminzaroma  
710 g destilliertes Wasser  
1000 g

Das Gelatinepulver wird mit dem Pfefferminzaroma gemischt, das Wasser, das bereits das Dextran sowie die Saccharose gelöst enthält zugegeben und nach Vorquellung bei 50°C geschmolzen. In dieser Lösung werden 10 g mikronisiertes Benzocain unter Ultrabeschallung suspendiert.

Anschließend entlüftet man im Vakuum. Über die Cryope®-Dosiervorrichtung tropft man in ein Tauchbad mit flüssigem Stickstoff und formt damit Pellets.

Durch anschließende Gefriertrocknung wird das Wasser entzogen.

Nach Klassierung liegen 78% der Pellets im Größenbereich von 2–2,5 mm.

Die getrockneten Pellets werden auf einer Exzenterpresse direkt zu Lutschtabletten mit einem durchschnittlichen Benzocaingehalt von 5 mg verpreßt.

### Beispiel 2

Arzneistoff: Kaliumchlorid

Grundmasse:

625 g Kollagenhydrolysat  
50 g Citronensäure  
2325 g destilliertes Wasser  
3000 g

Das Kollagenhydrolysat und die Citronensäure werden unter Röhren im Wasser gelöst. In dieser Lösung werden 190 g Kaliumchlorid gelöst.

Nach Entschäumen im Vakuum tropft man über die Cryope®-Dosiervorrichtung in ein Tauchbad mit flüssigem Stickstoff und formt damit Pellets von durchschnittlich 4 mm Größe.

Durch anschließende Gefriertrocknung wird das Wasser entzogen.

Die Pellets werden in luftdichte Beutel verpackt, entsprechend einer Einzeldosierung von 1 g Kaliumionen.

Der Inhalt eines Beutels löst sich in Wasser von Raumtemperatur innerhalb von 5 Minuten vollständig auf.

### Beispiel 3

Arzneistoff: Phenoxyethylpenicillin-Kalium

Grundmasse:

200 g Dextran (Molekulargewicht ca. 60 000)  
200 g Gelatine 20 Bloom  
5 g Orangenaroma  
250 g Mannit  
100 g Saccharose  
destilliertes Wasser ad 2500 g

Die Bestandteile werden gemischt und in dem Wasser bei einer Temperatur von 40°C gelöst. 100 g Phenoxyethylpenicillin-Kalium werden in dieser Lösung unter Röhren gelöst.

Nach Entschäumen im Vakuum tropft man über die Cryope®-Dosiervorrichtung in ein Tauchbad mit flüssigem Stickstoff und formt damit Pellets. Durch anschlie-

ßende Gefriertrocknung wird das Wasser entzogen. 2,31 g der getrockneten Pellets (entsprechend einem durchschnittlichen Gehalt an Phenoxyethylpenicillin-Kalium von 270 mg) werden in Einzelbeutel eingesiegelt. Zum Bereiten einer direkt einnehmbaren Trinklösung wird der Inhalt eines Beutels in Wasser aufgelöst.

### Beispiel 4 (Weichgelatinepellets)

10 Beispiel für eine Weichgelatinemasse, in der zu verarbeitender Arzneistoff gelöst werden kann.

Gelatine 150 Bloom	2,6 kg
Glycerin (85%ig)	1,0 kg
Dihydrocodeinhydrogentartrat	0,1 kg
Wasser	6,3 kg

Der Wirkstoff wird in 1 kg Wasser unter Röhren vollständig gelöst. Das Gelatinegranulat wird in der verbleibenden Menge Wasser vorgequollen und danach unter Röhren Glycerin und die Wirkstofflösung zugegeben. Nach Schmelzen der Gelatine und homogenisieren der Lösung werden wie in Beispiel 1 beschrieben Pellets durch Eintropfen der Masse in flüssigen Stickstoff hergestellt. Die Pellets werden auf übliche Weise getrocknet und anschließend in opake Hartgelatinesteckkapseln mit einem durchschnittlichen Gehalt von 10 mg Dihydrocodein tartrat abgefüllt. Im Dissolutionstest (Apparatur nach USP XXI, 500 ml Wasser, 37°C, 50 UpM) setzt die Arzneiform 70% des Wirkstoffs in 4,5 Minuten frei.

### Beispiel 5

Beispiel für eine Weichgelatinemasse, in der der Arzneistoff emulgiert vorliegt.

Gelatine 210 Bloom	2,6 kg
Glycerin (85%ig)	1,25 kg
alpha-Tocopherolacetat	0,25 kg
Wasser	6,9 kg

2,5 kg Gelatine werden nach Anquellen in einer Mischung aus 1 kg Glycerin (85%) und 6,5 kg Wasser bei 55°C unter Vakuum blasenfrei geschmolzen. Unter Ultrabeschallung wird der Wirkstoff in die Masse emulgiert. Die Emulsion wird anschließend in der beschriebenen Weise zu Pellets verarbeitet, die auf übliche Weise getrocknet werden. Die Pellets werden in opake Hartgelatinesteckkapseln mit einem durchschnittlichen Gehalt von 25 mg a-Tocopherolacetat abgefüllt.

### Beispiel 6

Beispiel für eine Weichgelatinemasse, in der der Arzneistoff suspendiert werden kann.

Gelatine 170 Bloom	2,5 kg
Glycerin (85%ig)	1,0 kg
Dexamethason, mikronisiertes Pulver	0,025 kg
Wasser	4,0 kg

2,5 kg Gelatine werden nach Anquellen in einer Mischung aus 1 kg Glycerin (85 %) und 6,5 kg Wasser bei 55°C unter Vakuum blasenfrei geschmolzen. Das mi-

kronisierte Dexamethasonpulver wird auf übliche Weise in der Masse suspendiert. Die homogene Suspension wird in der beschriebenen Weise zu Pellets verarbeitet. Nach Trocknung werden die Pellets in Hartgelatinesteckkapseln mit einem Steroidgehalt von durchschnittlich 0,5 mg abgefüllt.

#### Beispiel 7 (Weichgelatinevollkugel)

β-Carotin	3 g	10
Ascorbylpalmitat	3 g	
Gelatine 140 Bloom	170 g	
Glycerin (85%ig)	70 g	
Wasser	4,0 kg	15

β-Carotin und Ascorbylpalmitat werden in Aceton gelöst.

2,5 kg Gelatine werden nach Anquellen in einer Mischung aus 1 kg Glycerin (85%) und 6,5 kg Wasser bei 55°C unter Vakuum blasenfrei geschmolzen. Die organische β-carotinhaltige Lösung wird dazugegeben und das Aceton unter Vakuum entfernt. Anschließend engt man die Lösung auf 600 g ein. Die homogene Suspension wird in der in Beispiel 13 beschriebenen Weise zu Vollkugeln verarbeitet und getrocknet. Das einzeln zu dosierende Produkt hat einen β-Carotingeinhalt von durchschnittlich 6 mg.

#### Patentansprüche

30

1. Wirkstoffhaltiges Granulat oder Pellet, gekennzeichnet durch eine Dispersion des oder der Wirkstoff(e) in einer Matrix aus vorwiegend hydrophilen Makromolekülen.

35

2. Pellet nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Makromolekül ein thermoresistibler Sol-Gel-Bildner ist.

3. Pellet nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Makromolekül Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, ein Kollagenhydrolysat und/oder ein Gelatinederivat ist.

4. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch eine Korngröße von 0,2 bis 12 mm.

5. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Arzneistoff ist.

6. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Diagnostikum ist.

50

7. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Kosmetikum ist.

8. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Enzym oder Bakterium ist.

55

9. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine Nährsubstanz für Mikroorganismen ist.

10. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet durch einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff für die Matrix.

60

11. Pellet nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix einen pharmazeutisch akzeptablen Weichmacher enthält.

12. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix frei von Weichmachern ist.

65

13. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gekennzeichnet durch einen Wirkstoff in flüssiger, pastöser oder fester Form.

14. Pellet nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Lösung vorliegt.

15. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Nanosol in kolloiddisperser Verteilung vorliegt.

16. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix einen zusätzlichen Gerüstbildner enthält.

17. Pellet nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der zusätzliche Gerüstbildner Dextran, ein Zucker, Glyzin, Lactose, Sorbit, Mannit und/oder Polyvinylpyrrolidon ist.

18. Pellet nach Anspruch 16 und/oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß der zusätzliche Gerüstbildner in einer Menge von 0,1 bis 13 Gewichtsprozent des Granulats vorliegt.

19. Pellet nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher in einer Menge von 0,1 bis < 50 Gewichtsprozent, bezogen auf das Pellet, vorliegt.

20. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es als Lyophilisat vorliegt.

21. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 20, gekennzeichnet durch den Gehalt einer Puffersubstanz.

22. Schnellauflösendes Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix im wesentlichen aus einem Kollagenhydrolysat, einem kaltwasserlöslichen Gelatinederivat oder Gelatine mit einem Maximum der molekularen Gewichtsverteilung unterhalb  $10^5$  D besteht.

23. Pellet mit verzögter Freisetzung der Wirkstoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix im wesentlichen Gelatine und Chitosan enthält.

24. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 23, gekennzeichnet durch eine gummielastische (halbfeste) Konsistenz.

25. Verwendung der Pellets nach einem der Ansprüche 1 – 24 zur Herstellung einer Tablette.

26. Tablette, hergestellt nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie frei von Tablettierhilfsstoffen ist.

27. Hartgelatinekapsel oder Weichgelatinekapsel, enthaltend Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 24.

28. Tablette oder Gelatinekapsel nach Anspruch 26 und/oder 27, gekennzeichnet durch den Gehalt an mehreren verschiedenen Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 24.

29. Orale Arzneiform, enthaltend Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 24.

30. Perorale Arzneiform, enthaltend Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 24.

31. Buccale Arzneiform, enthaltend Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 24.

32. Nasale Arzneiform, enthaltend Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 24.

33. Verfahren zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Pellets, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine tropffähige Masse, die hydrophile Makromoleküle und ein Lösungsmittel enthält, herstellt,

b) den Wirkstoff in der tropffähigen Masse di-

- spergiert, und  
c) die Dispersion in eine tiefkalte inerte Flüssigkeit eintropft und so den Pellet formt.
34. Verfahren nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß man als hydrophile Makromoleküle 5 Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysat und/oder ein Gelatinederivat einsetzt.
35. Verfahren nach Anspruch 33 und/oder 34, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Wasser einsetzt. 10
36. Verfahren nach einem der Ansprüche 33 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß man die hydrophilen Makromoleküle in einer Menge von 0,5 bis 70 Gew.-%, bezogen auf die tropffähige Masse einsetzt. 15
37. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–36, dadurch gekennzeichnet, daß man die Dispersion in flüssigen Stickstoff eintropft.
38. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–37, dadurch gekennzeichnet, daß man aus der Dispersion Tropfen in gleichmäßiger vorherbestimmter Form mittels eines Dosiersystems herstellt. 20
39. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–38, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) einen Weichmacher für die hydrophilen Makromoleküle 25 zusetzt.
40. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–39, dadurch gekennzeichnet, daß man die tropffähige Masse aus 25% Gelatine, 12,5% Glyzerin und 62,5% Wasser herstellt. 30
41. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–40, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in Stufe b) in der tropffähigen Masse löst oder suspendiert.
42. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–40, 35 dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in Stufe b) in der tropfförmigen Masse emulgiert.
43. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–42, dadurch gekennzeichnet, daß man die tiefgefrorenen Pellets ohne Trocknung weiterverarbeitet. 40
44. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–42, dadurch gekennzeichnet, daß man d) die Pellets nach Stufe c) trocknet.
45. Verfahren nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß man die Pellets gefriertrocknet. 45
46. Verfahren nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß man die tropffähige Masse mit einem zusätzlichen Gerüstbildner, wie Dextran, einem Zucker, Glyzin, Lactose, Sorbit, Mannit und/oder Polyvinylpyrrolidon, herstellt. 50
47. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–46, dadurch gekennzeichnet, daß man der tropffähigen Masse, die Gelatine enthält, ein pharmazeutisch akzeptables Härtungsmittel zusetzt.
48. Verfahren nach einem der Ansprüche 33–46, 55 dadurch gekennzeichnet, daß man die Pellets mit einem gebräuchlichen Vernetzungsmittel härtet.
49. Verwendung der nach dem Verfahren nach einem der Patentansprüche 33–48 hergestellten Pellets zur direkten Verpressung zu Tabletten. 60
50. Verwendung der nach dem Verfahren nach einem der Patentansprüche 33–48 hergestellten Pellets zur Herstellung von Hart- oder Weichgelatinekapseln.

- Leerseite -